

NL 9000237

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008760786

WPI Acc No: 1991-264799/199136 XRAM Acc No: C91-115000

Topical medicaments contg. 5-amino-salicylic acid - for treating inflammatory, erosive or ulcerative disorders of oral cavity or vagina

Patent Assignee: RE-NOVATIVE DRUGS (RENO-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| NL 9000237 | A | 19910816 | NL 90237 | A | 19900131 | 199136 B |

Priority Applications (No Type Date): NL 90237 A 19900131

Abstract (Basic): NL 9000237 A

Compsn. is applied to the oral cavity or vagina and contains a cpd. (I) of 5-aminosalicylic acid (ASA) and its derivs. (I) is present in amt. of 0.1-25 wt.% in liq. compsns. or in an amt. of 0.1-500 mg per solid dosage unit.

Compsns. pref. contain ASA and have a pH of 3-9.5, adjusted with MHCO₃, M₂CO₃ or MOH (M = Na or K). Compsns. are formulated as mouthwashes, vaginal douches, sprays, tablets, pastilles or chewing gum.

Pref. mouth spray comprises 0.1-25g ASA, 1-20g xylitol, 0.1-0.5g peppermint flavour, 5-15g EtOH and H₂O to 100ml, under isobutane pressure.

USE - Compsns. are useful for treating inflammatory, erosive or ulcerative disorders, e.g. stomatitis, gingivitis, erosive vaginitis, periodontosis and various ulcers.

Dwg.0/0

Title Terms: TOPICAL; MEDICAMENT; CONTAIN; AMINO; ACID; SALICYLIC; TREAT; INFLAMMATION; EROSION; ULCER; DISORDER; ORAL; VAGINAL; CAVITY

Index Terms/Additional Words: AMINO; SALICYLIC; ACID

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-031/60

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-B02A; B12-D07; B12-E08; B12-L04

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G015 G100 H1 H100 H141 H4 H401 H441 H8 J0 J011 J1 J131 M280 M320
M414 M510 M520 M531 M540 M781 M903 M904 P420 P738 R03042-U

Chemical Fragment Codes (M6):

02 M903 P420 P738 R210 R272 R280

Specific Compound Numbers: R03042-U

Octrooiraad



Nederland

⑫A Terinzagelegging ⑪ 9000237

⑲ NL

- ⑤4 Topicale farmaceutische composities voor de mondholte en vagina.**
- ⑤1 Int.Cl.⁵: A61K31/60.**
- ⑦1 Aanvrager: Re-Novative Drugs for dermatological care and cure, Wandelpad 26 te 1211 GN Hilversum.**
- ⑦4 Gem.: Geen.**

-
- ②1 Aanvraag Nr. 9000237.**
- ②2 Ingediend 31 januari 1990.**
- ③2 - -**
- ③3 - -**
- ③1 - -**
- ⑥2 - -**

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 augustus 1991.**

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Kenmerk: CC-89-1

Hilversum, 27 november 1989

5

Indiener van deze octrooi-aanvraag:

10

Re-NOVATIVE DRUGS
for dermatological care and cure
Wandelpad 26
1211 GN Hilversum

15

Uitvinder: Enno, Franciscus, Hubertus Ligthart, te Hilversum

20

Indieningsdatum: 31 januari 1990

25

Titel: TOPICALE FARMACEUTISCHE COMPOSITIES VOOR DE MONDHOLTE EN
VAGINA.

30

35

Samenvatting:

Een methode ter bereiding van topicale farmaceutische composities voor de mondholte en vagina, die 5-aminosalicylzuur of derivaten daarvan bevatten in gewichtsconcentraties van 0.1% tot 25% van de vloeibare composities en/of 0,1 mg tot 500 mg per solide doseringseenheid.

40

Het gebruik van deze farmaceutische composities bij ulceratieve en/of erosieve en/of inflammatoire aandoeningen in de mond-/keelholte en/of vagina en bij aandoeningen in mond-/keelholte en/of vagina, die gekenmerkt worden door een slijmvlies defect en/of door pijn.

45

9 0 0 0 2 3 7

Topicale farmaceutische composities voor de mondholte en/of vagina.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op topicale farmaceutische composities ter
behandeling van ulceratieve en/of inflammatoire en/of erosieve aandoeningen in de mond-
5 /keelholte en/of vagina, die al dan niet pijnlijk zijn.

5-Aminosalicylzuur of te wel 5-amino-2 hydroxybenzoëzuur is een bekende substantie, die
via de orale en rectale route, of via een stoma wordt toegediend ter behandeling van
inflammatoire darmaandoeningen, zoals enteritis regionalis en colitis ulcerosa. Voorts is op 17
10 november 1988 een patentaanvraag gepubliceerd onder nummer EP 0291159-A2, waarin
farmaceutische composities worden beschreven ter behandeling van psoriasis en andere
huidaandoeningen en die 5-aminosalicylzuur bevatten. Hierin wordt niet gesproken van
behandeling van aandoeningen in de mondholte en/of vagina, noch zijn de farmaceutische
composities geschikt voor behandeling in de mondholte en/of vagina.

Vrij frequent komen in de mondholte en/of vagina aandoeningen voor die van inflammatoire
15 aard zijn, bijvoorbeeld stomatitis, gingivitis, erosieve vaginitis, periodontitis, recidiverende
stomatitis aphtosa idiopathica, etc, of die een ulceratief aspect hebben, bijvoorbeeld een
druk-ulcus, infectieus ulcus, etc, of die door een tijdelijk slijmvliesdefect zijn gekenmerkt,
zoals infecties, traumata, operaties, etc.

De behandeling van dergelijke inflammatoire en/of ulceratieve aandoeningen,
20 slijmvliesdefecten en de pijn bestaat thans uit het toepassen van anti-microbiële middelen in
allerlei combinaties en met allerlei hulpstoffen. Voorts worden soms corticosteroïden topicaal
gebruikt, ofschoon deze hinderlijke locale bijwerkingen kunnen hebben en ofschoon ook
vanuit de mondholte en vagina de resorptie sterk kan zijn. Ook locale anaesthetica, vitamine
preparaten, etc. worden wel gebruikt bij deze aandoeningen.

Recidiverende stomatitis aphtosa idiopathica is bijvoorbeeld zo een aandoening, waarbij op
25 het mondslijmvlies en/of op de tong in korte tijd pijnlijke vesicels ontstaan, die overgaan in
erosies en uiteindelijk zonder litteken genezen binnen enkele weken. Een volgende uitbraak
van de ziekte kan weken tot jaren later zijn. De oorzaak van deze aandoening is niet bekend,
zodat slechts een symptomatische behandeling, zoals oraal acetylsalicylzuur en behandelingen
30 zoals met het etsende negatol of met corticosteroïden worden voorgeschreven.

Daar vele van de bovengenoemde aandoeningen zeer hinderlijk en pijnlijk kunnen zijn en er
thans geen curatieve therapie voor handen is, is het wenselijk dat er een lokaal werkend,
veilig en bij voorkeur pijnstillend geneesmiddel komt, dat de genezing van deze
aandoeningen bespoedigt en bijvoorbeeld in het geval aphten wellicht de remissietijd
35 verlengt.

Verrassenderwijs is nu vastgesteld dat een mondspoeling, die 5-aminosalicylzuur bevat in een
gewichtsperscentage van 0,1% tot 25%, in het bijzonder tussen 1% en 10%, bij voorkeur tussen
2% en 5%, de geneestijd van recidiverende stomatitis aphtosa idiopathica sterk bekort en dat
40 de typische pijn bij aphten sterk afneemt.

Voorts vermindert 5-aminosalicylzuur de pijn bij en bespoedigt het de genezing van stomatitis, erosieve vaginitis, gingivitis, periodontitis en druk-ulcera als gevolg van niet-passende gebitsprothesen, etc.

5

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe zonder deze op enigerlei wijze te beperken.

Voorbeeld 1

10

Mondspoeling/vaginaal spoeling van de volgende samenstelling:

| | |
|---|------------|
| 5-Aminosalicylzuur | 0,1 - 10 g |
| $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ | 240 mg |
| $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 940 mg |
| Natriumdisulfiet | 100 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 2,5 g |
| Saccharide natrium | 10 mg |
| Citroenzuur | 300 mg |
| Solutio MoB FNA | 1 ml |
| Aqua purificata | tot 100 ml |

20

Variaties in type en hoeveelheid buffer en/of conserveermiddelen en/of verdikkingsmiddelen en/of smaakmiddelen zijn hierbij mogelijk.

25

Voorbeeld 2

Mondspray vanuit een onder isobutaandruk staand vat:

| | |
|---------------------|-------------|
| 5-Aminosalicylzuur | 0,1 - 25 g |
| Xylitol | 1 - 20 g |
| Pepermunt | 0,1 - 0,5 g |
| Ethanol | 5 - 15 g |
| Gedestilleerd water | tot 100 ml |

30

Voorbeeld 3

Zuigpastille (voor de bereiding van 100 g pastille-basis):

| | | |
|---|---------------------|--------------|
| | 5-Aminosalicylzuur | 0,1 - 50 g |
| | Natrium-bicarbonaat | 0,1 - 5 g |
| 5 | Suiker | 40 - 80 g |
| | Maïsstroop | 1 - 25 g |
| | Smaakstof | 0,1 - 1,0 g |
| | Magnesiumstearaat | 1 - 5 g |
| | Water | 0,05 - 0,5 g |

10

Voorbeeld 4

Zuigpastille (voor de bereiding van 100 g pastille-basis):

| | | |
|----|---------------------|-------------|
| | 5-Aminosalicylzuur | 0,1 - 50 g |
| | Natrium-bicarbonaat | 0,1 - 5 g |
| 15 | Arabische gom | 25 - 40 g |
| | Xylitol | 25 - 65 g |
| | Pepermunt | 0,1 - 1,0 g |

Voorbeeld 5

20 Pastille (voor de bereiding van 100 g pastille-basis):

| | | |
|----|---------------------|---------------|
| | 5-Aminosalicylzuur | 0,1 - 50 g |
| | Natrium-bicarbonaat | 0,1 - 5 g |
| | Sorbitol poeder | 48,5 - 98,5 g |
| | Pepermunt | 0,1 - 1,0 g |
| 25 | Magnesium stearaat | 0,75 - 1,25 g |

Voorbeeld 6

Kauwgom (voor de bereiding van 100 g kauwgom-basis):

| | | |
|----|---------------------|-------------|
| | 5-Aminosalicylzuur | 0,1 - 30 g |
| 30 | Kauwgombasis | 24 - 38 g |
| | Xylitol | 35 - 60 g |
| | Maïsstroop | 10 - 20 g |
| | Smaakstof | 0,1 - 1,0 g |
| | Gedestilleerd water | 1,0 - 5,0 g |

Claims

1. Een methode ter bereiding van topicale farmaceutische composities voor de mondholte en/of vagina met het kenmerk, dat deze 5-aminosalicylzuur of derivaten daarvan bevatten in gewichtsconcentraties van 0,1% tot 25% van de vloeibare composities en/of 0,1 mg tot 500 mg per solide doseringseenheid.
5
2. Een methode ter bereiding van een farmaceutische compositie als beschreven in claim 1 met het kenmerk, dat de 5-aminosalicylzuur wordt toegediend in de vorm van een mondspoeling.
10
3. Een methode ter bereiding van een farmaceutische compositie als beschreven in claim 1 met het kenmerk, dat de 5-aminosalicylzuur wordt toegediend in de vorm van een vaginaalspoeling.
15
4. Een methode als beschreven in claim 2 en 3 met het kenmerk, dat de zuurgraad hoger is dan pH=3,0 en lager dan pH=9,5.
5. Een methode als beschreven in claim 4 met het kenmerk, dat natrium-bicarbonaat, of natrium-carbonaat, of natronloog, of kalium-bicarbonaat, of kalium-carbonaat, of kaliloog is toegevoegd, of een mengsel van genoemde substanties, of van andere basische zouten.
20
6. Een methode ter bereiding van een farmaceutische compositie als beschreven in claim 1 met het kenmerk, dat de 5-aminosalicylzuur wordt toegediend als een spray.
25
7. Een methode als beschreven in claim 6 met het kenmerk, dat de zuurgraad hoger is dan pH=3,0 en lager dan pH=9,5.
8. Een methode als beschreven in claim 7 met het kenmerk, dat natrium-bicarbonaat, of natrium-carbonaat, of natronloog, of kalium-bicarbonaat, of kalium-carbonaat, of kaliloog is toegevoegd, of een mengsel van genoemde substanties, of andere basische zouten.
30
9. Een methode ter bereiding van een farmaceutische compositie als beschreven in claim 1 met het kenmerk, dat de 5-aminosalicylzuur wordt toegediend als een tablet, of als zuigtablet, of als kauwtablet, of als pastille, of als zuigpastille, of een andere solide farmaceutische compositie voor topicale behandeling van vagina en mondholte.
35

10. Een methode als beschreven in claim 9 met het kenmerk, dat natrium-bicarbonaat, of natrium-carbonaat, of kalium-bicarbonaat, of kalium-carbonaat, is toegevoegd, of een mengsel van genoemde substanties, of andere basische zouten.
- 5 11. Een methode ter bereiding van een farmaceutische compositie als beschreven in claim 1 met het kenmerk, dat de 5-aminosalicylzuur wordt toegediend in de vorm van een kauwgom.
- 10 12. Een methode als beschreven in claim 11 met het kenmerk, dat natrium-bicarbonaat, of natrium-carbonaat, of kalium-bicarbonaat, of kalium-carbonaat, of salmiak, of een mengsel van genoemde zouten, of andere basische zouten worden toegevoegd.
- 15 13. Een methode als beschreven in claims 2 t/m 12 met het kenmerk, dat sorbitol of xylitol of een mengsel van beide suikers en/of andere suikers tesamen met een aroma, bijvoorbeeld pepermunt, is/zijn toegevoegd.
- 20 14. Een methode als beschreven in claim 1 met het kenmerk, dat andere, niet in claims 2 t/m 12 beschreven, farmaceutische composities voor de mondholte en vagina worden bereid en toegepast.
- 25 15. Het gebruik van de farmaceutische composities beschreven in claims 1 t/m 14 voor de topicale behandeling van ulceratieve en/of erosieve en/of inflammatoire aandoeningen van het mond-/keelslijmvlies, tandvlees, tong, gebitselementen en andere structuren die aan de mondholte grenzen en van het vaginale slijmvlies.
- 30 16. Het gebruik van de farmaceutische composities beschreven in claims 1 t/m 14 voor het bestrijden van pijn bij kauwen, eten, slikken, etc. als gevolg van laesies in mondholte, bijvoorbeeld aphten, ulceraties, inflammatoire aandoeningen, traumata, post-operatieve pijn, slijmvliesdefecten bij infectieuze aandoeningen, etc.